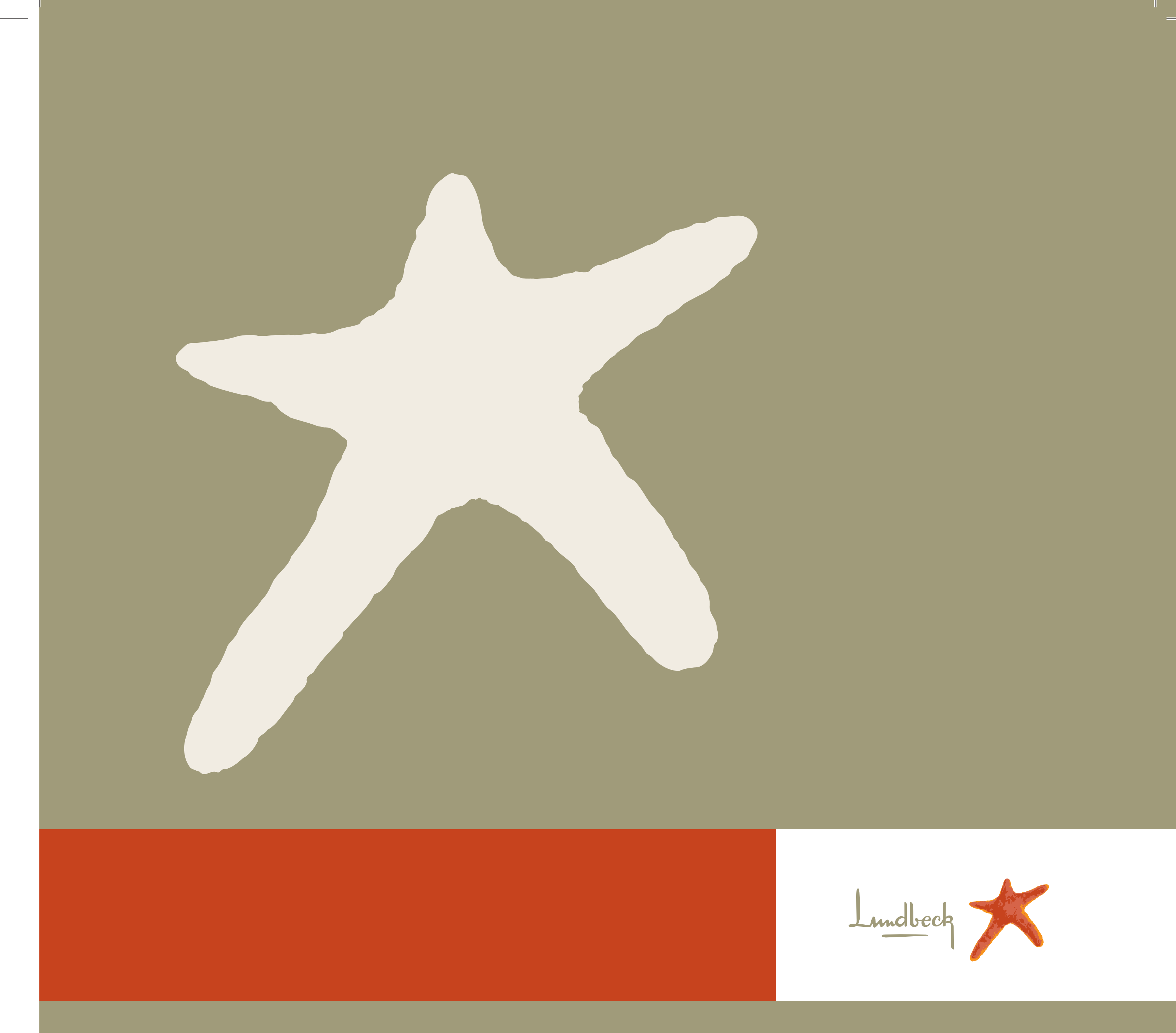


VORTIOXETINA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

1º parte: Eficacia de la vortioxetina.

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

Curriculum vitae

. Médico Diploma de Honor, *UBA*
. Médico Psiquiatra Universitario, *UBA*
. Co fundador, Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología, *Universidad Favaloro*
. Doc. adscripto, 1º Cát. de Farmacología, *Facultad de Medicina, UBA*
. Fellow of the American Psychiatric Assoc., *APA*
. Fellow of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, *CINP*
. Presidente honorario y Miembro del Consejo Asesor de la Asoc. de Psicofarmacología y Neurociencia Arg., *APNA*
. www.sebastianalvano.com.ar

PRESENTACIÓN

Trabajos previos, como los de *Mathers y Loncar (2006)* habían pronosticado que para el *2030* las tres principales causas de carga de morbilidad serian el VIH / SIDA, la depresión y la cardiopatía isquémica(1). Sin embargo, más allá de lo previsto, la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* publicó el 30 de marzo del 2017 que la depresión ya es la principal causa de problemas de salud y discapacidad en todo el mundo. Según las últimas estimaciones de este organismo, más de **300 millones** de personas en el mundo viven con depresión(2).



La problemática es aún mayor si se considera que casi el **50%** de las personas no reciben tratamiento *(OMS 2017)*, y de los que lo reciben, sólo el **30%** a **40%** de los pacientes logran una remisión completa cuando se les administra (una vez realizado el diagnóstico correcto) un antidepresivo de primera línea de recomendación, en la dosis adecuada y con una duración del tratamiento apropiado (2) (3) (4) (5). Incluso luego de la terapia con hasta cuatro tratamientos optimizados, alrededor de un tercio de los pacientes no logran la remisión (5). Debido a ésto, las líneas de investigación en depresión están en continua revisión. Comprender las variables involucradas en la etiología, como la interacción entre la predisposición genética, y los factores del entorno, sobre todo en las etapas tempranas de la vida, donde los circuitos involucrados son altamente plásticos, conjuntamente con la realización de diagnósticos con instrumentos estandarizados (confiables y válidos), empleando criterios internacionalmente consensuados, y la aplicación de tratamientos basados en evidencia que representen el primer grado de recomendación para cada caso, son las mejores herramientas con las que podemos contar actualmente para tratar esta problemática (6) (7). Dentro de este contexto, la investigación básica y clínica en psicofarmacología es una variable fundamental.

La vortioxetina ha sido el ultimo antidepresivo aprobado por la la *Food and Drug Administration (FDA)* de los *EE.UU.* **(30/9/2013)** para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor *(TDM)*; aprobación similar a la que recibió en la *Unión Europea (UE)*. La dosis inicial recomendada es de **10 mg / día** administrados por vía oral, sin importar las comidas. La misma debe aumentarse a **20 mg / día**, según la tolerancia del paciente (considerando **5 mg / día** para pacientes que no toleran dosis más altas).

En esta revisión sobre las principales características farmacológicas de la vortioxetina desarrollaremos, a través de tres artículos, una actualización de la evidencia disponible:

REFERENCIAS

1 Mathers, C.D.,Loncar,D..Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to2030.PLoSMed. 2006: 3,e442.

2 OMS Día Mundial de la Salud, 7 de abril de 2017. Disponible en (6 de nov. de 2017): www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/es

3 Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am. J. Psychiatry. 2006: 163, 28-40.

4 Warden, D., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Fava, M., Wisniewski, S.R. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. Current psychiatry reports 9. 2007: 449-459.

5 Greden JF, Riba MB. Traeatment resistant depresion. Overview of the university of Michigan depression Center Roadmap. In: Greden JF, Riba M, McInnis M. Treatment resistant depression. A roadmap for effective care. American Psychiatric Publishing; 2011.

6 Alvano S.A. “El sistema nervioso central como sistema complejo, dinámico y abierto”. En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 77-83.

7 Alvano S.A. “Factores a considerar en la elección de una mediación antidepresiva. Conceptos farmacológicos”. En: Alvano S.A. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 161-181.

8 Alvano S.A. “Modulación de la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad por antidepresivos”. En: Alvano S.A. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos

3 ARTÍCULOS A DESARROLLAR

1º PARTE

ARTÍCULO ACTUAL: estará focalizado en la eficacia.

2º PARTE

SEGUNDO ARTÍCULO: Se centrará en el perfil de efectos adversos, el cual está íntimamente relacionado con el primero, ya que los fármacos se recomiendan, entre otras variables, según sus índices de eficacia / tolerabilidad. Este concepto cobra aún mayor importancia para la aplicación de las dosis terapéuticas más altas como la de **20 mg.**

3º PARTE

TERCER ARTÍCULO: En concordancia con los anteriores, desarrollará sobre la mejoría de la funcionalidad de los pacientes depresivos.

1º PARTE: EFICACIA

INTRODUCCIÓN

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal. Se denominan multimodales aquellos antidepresivos cuyo mecanismo de acción se ejerce sobre dos o más de los blancos moleculares (enzimas, transportadores, receptores, entre otros), combinando dos o más modos de acción (tales como la inhibición enzimática, la inhibición de la recaptación neuronal o la modulación de receptores) relacionados con el efecto antidepresivo. No se consideran dentro de esta clase los fármacos que modulan diferentes subtipos del mismo blanco (por ejemplo, sólo diferentes transportadores, enzimas o receptores)[8]. La vortioxetina además de inhibir el transportador de serotonina (SERT) (9), es un antagonista en los receptores 5- HT3, 5-HT7 y 5-HT1D, un agonista parcial en los receptores 5-HT1B y un agonista en los receptores 5- HT1A [9] [10].

Teniendo en cuenta que la aprobación por la *FDA* generalmente requiere, para los trastornos psiquiátricos más frecuentes, por lo menos 2 o más estudios controlados aleatorizados *(ECA)* de tolerabilidad y eficacia positivas y de alta calidad[11], se puede considerar que la vortioxetina presenta una alta evidencia clínica. La eficacia y la seguridad del fármaco se ha estudiado en un programa clínico que incluyó a más de **6.700 pacientes**, de los cuales más de **3.700** fueron tratados con vortioxetina a corto plazo.



Se han realizado **23** ensayos clínicos de fase **2/3** con vortioxetina informados en *Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.*[12] [13], incluídos los **12** estudios aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados con placebo, de **6/8** semanas realizados para investigar su eficacia a corto plazo en el *TDM* en adultos[13]. Estos **12** *ECA (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012; Henigsberg et al., 2012; Katona et al., 2012; Jain et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2013; Takeda, 2013; McIntyre et al., 2014; Boulenger et al., 2014; Jacobsen et al., 2015 b; Mahableshwarkar et al., 2015 a; Mahableshwarkar et al., 2015 b)* fueron presentados desde su lanzamiento, y comparados, de forma completa o parcial, en diferentes meta-análisis [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25]. Uno de estos trabajos, se realizó con pacientes de tercera edad *(Katona et al., 2012)*.

y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 145-161.

9 *Bang-Andersen, B., Ruhland, T., Jorgensen, M., Smith, G., Frederiksen, K., Jensen, K.G., Zhong, H., Nielsen, S.M., Hogg, S., Mork, A., Stensbol, T.B. Discovery of 1-[2-(2,4- dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J. Med. Chem. 2011: 54, 3206-3221.*

10 *Mork, A., Pehrson, A., Brennum, L.T., Moller, N.S., Zhong, H., Lassen, A.B., Miller, S., Westrich, L., Boyle, N.J., Sanchez, C., Weide, F.C., Liebenberg, N., Wegener, G., Bundgaard, C., Hogg, S., Bang-Andersen, B., Bryan, S.T. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012: 340, 666-675.*

11 *Alvano S.A. "Medicina basada en la evidencia. Importancia y aplicación". En: Alvano S.A. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1° ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 377-395.*

12 *Michael E. Thase, Atul R. Mahableshwarkar, Marianne Dragheim, Henrik Loft and Eduard Vieta, A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials of Vortioxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adults, European Neuropsychopharmacology, www.dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.007*

13 *Lundbeck. Brintellix (vortioxetine). Sumary of product characteristics EMEA; 2013.*

14 *Alvarez, E., Perez, V., Dragheim, M., Loft, H., Artigas, F.A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012: 15, 589-600.*

15 *Baldwin, D.S., Loft, H., Dragheim, M., A randomised, double-blind, placebo controlled,*

DESARROLLO

El análisis global de estos *ECA* es el siguiente: **6** de ellos presentaron referencia activa *(Ra)* para la validación interna del diseño del estudio (mejorando así la sensibilidad del ensayo). Dentro de ellos **5** usaron duloxetina como Ra *(Baldwin et al., 2012; Katona et al., 2012; Mahableshwarkar et al., 2013; Boulenger et al., 2014; Mahableshwarkar et al., 2015 a)*. Un estudio uso venlafaxina como Ra *(Alvarez et al., 2012)*. **6** de estos *ECA* no usaron Ra *(Henigsberg et al., 2012; Jain et al., 2013; Takeda, 2013; McIntyre et al., 2014; Jacobsen et al., 2015 b; Mahableshwarkar et al., 2015 b)*.

De los *ECA* previamente mencionados **7** fueron positivos, separándose significativamente de placebo *(Alvarez et al., 2012; Henigsberg et al., 2012; Katona et al., 2012 ; McIntyre et al., 2014; Boulenger et al., 2014; Jacobsen et al., 2015b; Mahableshwarkar et al., 2015 a)*.

A estos estudios hay que sumarles **3** *ECAs* más, positivos, incorporados en diferentes meta-análisis. Uno de ellos llevado a cabo por la industria *(Takeda 2011)* [28] en el cual se comparan **5** y **10 mg** de vortioxetina contra placebo, y otros dos en los cuales se compara la vortioxetina contra droga activa. En el estudio de *Dragheim M., Nielsen RZ. (2013)* [26] se compara la vortioxetina **(10 - 20 mg)** con agomelatina **(25 - 50 mg)** sin rama para placebo, mientras que en el estudio de *Wang G (2015)* [27] se compara la vortioxetina **(10 mg)**, contra **150 mg** de venlafaxina, sin rama para placebo.

Dos de los trabajos mencionados *(Takeda 2011 y 2013)*, conocidos también por su número de registro de trabajo clínico en la *FDA* como NCT01355081, y NCT01255787 respectivamente, han sido llevados a cabo por la industria farmacéutica, y son evaluados en algunos de los meta-análisis independientes que utilizamos en esta revisión. Ambos *ECA* fueron realizados contra placebo. Mientras que el NCT01355081 utilizó dosis de **5** y **10 mg** de vortioxetina, el NCT01255787, utilizó dosis de **5, 10 y 20 mg.** A diferencia del primero, en este último estudio la droga no se separa significativamente de placebo sobre todo con la dosis de **5 mg.**

Dentro de los *ECA* citados previamente, **1** estudio se consideró fallido o nulo *(Baldwin et al., 2012)*, ya que ni la vortioxetina, ni el comparador activo (duloxetina), mostraron diferencia significativa con placebo.

Otros **4** *(Jain et al., 2013, Takeda et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2015 b)* no hallaron diferencias significativas con placebo. Sin embargo se debe considerar que la dosis de vortioxetina utilizadas en estos estudios fueron bajas. En dos de estos *ECA (Jain et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2013)* la dosis utilizada no superó los **5 mg,** habiéndose utilizado dosis de **2.5 y 5** en el estudio de *Mahableshwarkar et al., del 2013*, y de **5 mg** en el *ECA* de *Jain et al., del 2013*.

En el estudio realizado por *Takeda et al., 2013* (NCT01255787), donde se usaron dosis de **5, 10, y 20 mg** se observa que la vortioxetina se separa significativamente de placebo, en el análisis de eficacia primario, principalmente con la dosis de **5 mg.** En este estudio hubo pruebas de la eficacia con las dosis de **10 y 20 mg** en los análisis secundarios. En el estudio de *Mahableshwarkar et al., 2015 b*, si bien las dosis de **10 y 15 mg** fueron utilizadas, la de **20 mg** no se evaluó. Finalmente en el estudio que dio fallido *(Baldwin et al., 2012)*, las dosis de vortioxetina también fueron las más bajas **(5 y 10 mg).**

Además de estos estudios la vortioxetina ha demostrado eficacia en prevenir las recaídas en un *ECA* contra placebo *(Boulenger JP, Loft H, Florea I. 2012)* [29], y en pacientes no respondedores a **1** tratamiento previo con *IRSS o IRNS*, donde se observo mejores resultados que con la agomelatina en la disminución de la puntuación de la *Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS)*, desde la línea de base *(Montgomery SA et al., 2014)*[30].

La búsqueda bibliográfica realizada para esta revisión en las bases de datos de la biblioteca *Cochrane y en PubMed*, demuestra que hasta la fecha, se han publicado seis meta-análisis independientes, con intervalo de confianza estrecho, de vortioxetina en pacientes con

duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). Eur. Neuropsychopharmacol. 2012: 22, 482-491.

16*Henigsberg, N., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E., A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry. 2012: 73, 953-959.*

17 *Katona,C., Hansen,T.,Olsen,C.K.A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int. Clin. Psychopharmacol. 2012: 27, 215-223.*

18 *Jain, R., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. , 2013:16, 313-321.*

19 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen, Y., 2013. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. Curr. Med. Res. Opin. 29, 217-226.*

20 *Takeda, 2013 (NCT01255787). A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. U.S. National Institutes of Health, In: ClinicalTrials.gov [Internet]*

La cita previa se puede encontrar también como: Takeda. Efficacy and safety study of vortioxetine (Lu AA21004) for treatment of major depressive disorder - Full Text View-ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01255787

trastorno depresivo mayor (TDM): *Berhan, A., Barker, A., 2014* [31]*; Meeker et al., 2015* [32]*; Pae et al., 2015* [33]*; Behzadifar M et al., 2015* [34]*; Thase ME et al., 2016* [35]*; www.ncbi.nlm.nih.gov / pubmed / ?term= Koesters % 20 M % 5 BAuthor % 5 D&cauthor = true&cauthor_uid = 28677828 Koesters M et al., 2017* [36]. El término meta-análisis fue utilizado por primera vez por *Gene V. Glass* en *1976* para referirse al *"análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos"*. Estos pueden presentar un intervalo de confianza estrecho o amplio; el primero es indicativo de una estimación más precisa del efecto que un intervalo de confianza amplio, por lo que este tipo de meta-análisis presenta un nivel de evidencia superior, considerándoselo en la mayoría de las guías de tratamiento dentro del nivel más alto (denominado habitualmente A o 1), al igual que el hecho que la droga presente dos o más *ECA*, doble ciego, de alta calidad positivos[11]. A su vez, para esta revisión, se han escogido meta-análisis independientes, ya que los mismos son de mayor valor por no estar realizados por la industria.

Los 6 meta-análisis estudiados en este trabajo avalan la eficacia de la ***vortioxetina****, en comparación con placebo. Considerando la categorización de la evidencia de las principales guías mundiales para el tratamiento de la depresión, y evaluando los resultados hasta aquí exhibidos, podemos concluir que la* ***vortioxetina****, presenta la mayor categoría de evidencia (denominada 1 o A), avalando su eficacia.*

El nivel más alto de evidencia generalmente considera, que el fármaco debe presentar *ECAs* de alta calidad de diseño, lo cual significa entre otras características que debe ser a doble ciego, como lo indican las guías americanas *(American Psychiatric Association, APA)*. Las guías canadienses *(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT)*, por su parte aumentan la exigencia de este nivel de evidencia, mencionado que al menos deben existir **2** *ECAs* con tamaño adecuado de muestra, preferiblemente controlados con placebo, meta-análisis con intervalos estrechos de confianza o ambos. Este nivel es más especificado aún en las categorías de evidencia de la *Federación mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP)*, las cuales para la categoría de evidencia **A**, mencionan que se requiere **2** o más estudios controlados aleatorios *(ECA)* doble ciego, de grupos paralelos que muestran superioridad al placebo, y **1** o más *ECA* positivos que muestren superioridad o eficacia equivalente al comparador activo. En el caso de estudios negativos existentes (estudios que muestran no superioridad al placebo o inferioridad al comparador), estos deben ser superados por al menos **2** estudios positivos más, o un meta-análisis de todos los estudios disponibles mostrando superioridad al placebo y no inferioridad a un tratamiento de comparación establecido. Los estudios deben cumplir con los estándares metodológicos establecidos. La decisión se basa en la medida de eficacia primaria[11].

Según lo mencionado en esta revisión, la vortioxetina presenta **4** *ECA (Jain et al., 2013, Takeda et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2013, Mahableshwarkar et al., 2015 b)* que no hallaron diferencias significativas con placebo, los cuales puede llegar a *5* si tomamos el estudio de *Baldwin et al., (2012)* considerado fallido. Aún teniendo en cuenta que la metodología de muchos de estos estudios es discutida, ya que la dosis de vortioxetina utilizada fueron bajas, estos *ECAs* negativos son superados por al menos **2** estudios cada uno (existiendo **10** *ECA* positivos, previamente mencionados) y diferentes meta-análisis de todos los estudios disponibles que demuestran superioridad frente al placebo.

Considerando esto, y su perfil de seguridad, las últimas guías de la CANMAT (2016) refieren a la vortioxetina como de 1º línea de recomendación, además de mencionar que la droga presenta nivel de evidencia 1 en TDM asociado con síntomas cognitivos [37].

21 *McIntyre, R.S., Lophaven, S., Olsen, C.K., 2014. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int. J. Neuropsychopharmacol. 17, 1557–1567.*

22 *Boulenger, J.P., Loft, H., Olsen, C.K., 2014. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. Int. Clin. Psychopharmacol. 29, 138-149.*

23 *Jacobsen, P.L., Mahableshwarkar, A.R., Serenko, M., Chan, S., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 76, 575-582.*

24 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Serenko, M., Chen, Y., Trivedi, M., 2015a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry 76, 583-591.*

25 *Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen, Y., Serenko, M., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. Psychopharmacology (Berl.) 232, 2061-2070.*

26 *Dragheim M, Nielsen RZ. A randomized, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) switched after inadequate response to SSRI or SNRI treatment (NCT01488071) [poster]. NCDEU 53rd Annual Meeting; 2013 May 28-31; Hollywood, FL.*

PRINCIPALES CONCLUSIONES DE LOS META-ANÁLISIS INDEPENDIENTES SOBRE VORTIOXETINA

Los 6 meta-análisis independientes existentes hasta la actualidad, estudiados en este trabajo de revisión, se resumen en el siguiente *cuadro:*

AUTOR	AÑO	ECA + *positivos*	ECA - *negativos o fallidos*	ECA = *totales*	N	PRINCIPALES CONCLUSIONES SOBRE EFICACIA
Berhan, Barker	*2014*	*4*	*3*	*7*	*3934*	*La **vortioxetina** se asoció significativamente con reducción en el puntaje total de la MADRS y en la escala de Hamilton para depresión de 24 items (HAM-D 24), desde la linea de base. Un número estadísticamente significativo de pacientes han logrado una reducción en los síntomas de depresión mayor o igual al 50% desde el inicio.*
Meeker et al.	***2015***	*7*	*4*	*11*	***6145***	*Similar a la FDA, encontramos que la **vortioxetina** fue significativamente más eficaz en la respuesta y en la remisión que el placebo para el tratamiento agudo del TDM.*
Pae et al. [A]	*2015*	*8*	*4*	*12*	*6649*	*La **vortioxetina** fue significativamente más efectiva que el placebo, para la respuesta y la remisión. En el estudio de comparación directa con agomelatina, la vortioxetina fue superior a la agomelatina en las tasas de respuesta y de remisión.*
Behzadifar et al. [B]	***2015***	*1*	*3*	*4*	***1237***	*Evalúa eficacia y seguridad de **vortioxetina** 20 mg / día versus placebo. La dosis de 20 mg / día, de vortioxetina ha sido más efectiva.*
Thase	*2016*	*6*	*5*	*11*	*5128*	*La **vortioxetina** resultó ser un antidepresivo eficaz, como lo muestra la reducción de los puntajes totales de la MADRS, y una mayor proporción de pacientes que lograron la respuesta y la remisión en comparación con el placebo, y mejoras en las escalas de impresión clínica global (CGI-I y CGI-S). En los pacientes tratados con vortioxetina 10 mg / día (dosis de inicio recomendada), se observo una reducción de la MADRS clínicamente significativa. Este meta-análisis coincide con el perfil de eficacia demostrado en los estudios individuales, con un tamaño de efecto global creciente asociado con el aumento de la dosis.*
Koesters et al. [C]	***2017***	*10*	*5*	*15*	***7746***	*La **vortioxetina** puede ser más efectiva que el placebo en los tres resultados de eficacia medidos: respuesta , remisión, y síntomas depresivos, medidos con la MADRS. Para la comparación con otros antidepresivos, la evidencia de muy baja calidad (ya que la mayor parte de los trabajos no fueron diseñados para este fin; ver texto) de ocho estudios no mostró diferencias clínicamente significativas entre la vortioxetina y los IRSN ni en la respuesta ni en la remisión. En el estudio de comparación directa con venlafaxina, la vortioxetina fue por lo menos tan eficaz como la venlafaxina en las tasas de respuesta y de remisión.*

REFERENCIAS CUADRO

(A) *Entre sus estudios incorpora el de Dragheim M., Nielsen R.Z.,(2013) donde se realiza una comparación directa de vortioxetina (10-20 mg) con agomelatina (25-50 mg) sin rama para placebo.*

(B) *Evalúa eficacia y seguridad de vortioxetina 20 mg / día versus placebo.*

(C) *Aparte de los 12 ECA presentados desde el lanzamiento de la droga, incorpora los trabajos de Takeda 2011, Wang G 2015 (el cual realiza una comparación directa de la vortioxetina 10 mg/día con la venlafaxina XR 150 mg/día, sin rama para placebo), previamente citados, y un trabajo de Mahableshwarkar et al. del 2015 que evalúa la eficacia de la vortioxetina sobre funciones cognitivas en TDM, con Ra duloxetina.*

27 *Wang G, Gislum M, Filippov G, Montgomery S. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. Current Medical Research and Opinion 2015;31(4):785–94.*

28 *Takeda 2011 (NCT01355081). A randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group, phase III study to assess the efficacy and safety of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. clinicaltrials.gov/show/NCT01355081 Date first received: 16 May 2011.*

29 *Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol. 2012 Nov;26 (11):1408-16.*

30 *Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH and Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor*

Como mencionamos previamente, todos los meta-análisis que figuran en el cuadro muestran un intervalo de confianza estrecho. Por otro lado los mismos son independientes, presentando mayor valor por no haber sido realizados por la industria. En el cuadro se puede observar que todos ellos consideran dentro de los *ECA*, a los estudios negativos.

En forma global se puede observar que la vortioxetina puede ser más efectiva que el placebo en términos de respuesta y de remisión, sin embargo la mayor parte de los meta-análisis, salvo el de *Meeker et al., 2015* muestran una tendencia a aumentar la eficacia del fármaco a dosis creciente.

En tres de los meta-análisis se incluyeron las comparaciones directas entre la vortioxetina y la referencia activa *(Meeker et al., 2015; Pae et al., 2015, Koesters et al., 2017)*, lo cual no es apropiado, ya que los estudios individuales no fueron diseñados o potenciados para permitir esta comparación.

Los estudios de *Pae et al., 2015, y Koesters et al., 2017,* incluyen trabajos de comparación directa con agomelatina *(Dragheim M., Nielsen R.Z., 2013)* y venlafaxina *(Wang G 2015)*, respectivamente.

CONCLUSIONES

En este trabajo de revisión sobre la evidencia disponible hasta la actualidad, la ***vortioxetina*** *resultó ser un antidepresivo eficaz, como lo muestra la reducción de los puntajes totales de la MADRS, y una mayor proporción de pacientes que lograron la respuesta y la remisión en comparación con el placebo, como así también mejoras en las escalas de impresión clínica global (CGI-I y CGI-S).*

En los pacientes tratados con vortioxetina **10 mg / día** (dosis de inicio recomendada), se demostró una reducción de la *MADRS* clínicamente significativa, sin embargo en relación a la eficacia se observa un tamaño de efecto global creciente asociado con el aumento de la dosis.

Debido a su eficacia, y a su perfil de seguridad las últimas guías de la CANMAT (2016) refieren a la ***vortioxetina*** *como de primera línea de recomendación para el tratamiento del* ***TDM****.*

treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2014; 29: 470–482

31 *Berhan, A., Barker, A., 2014. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. BMC Psychiatry 14, 276.*

32 *Meeker, A.S., Herink, M.C., Haxby, D.G., Hartung, D.M., 2015. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and metaanalysis. Systematic Reviews 4, 21.*

33 *Pae, C.U., Wang, S.M., Han, C., Lee, S.J., Patkar, A.A., Masand, P.S., Serretti, A., 2015. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. J. Psychiatry Neurosci. 40, 174-186.*

34 *Behzadifar, M., Dehghan, H., Saki, K., Behzadifar, M., Keshavarzi, A., Saran, M., Sari, A., 2015. Evaluation efficacy and safety of vortioxetine 20 mg/d versus placebo for treatment major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacology & Pharmacy 6, 221-231.*

35 *Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. European Neuropsychopharmacology 2016;26 (6): 979–93.*

36 *Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD011520. DOI: 10.1002/14651858.CD011520.pub2.*

37 *Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61 (9) 540-560.*

Lundbeck

PROGRESS IN MIND.

LUNDBECK 100 1915 - 2015

Lundbeck Argentina S.A.
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
www.lundbeck.com.ar

1111709089

Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar

